

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Курский
государственный медицинский
университет»

Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Заслуженный врач РФ, докт. мед. наук,
профессор



В.А. Лазаренко

«23» 2021 г.

ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в качестве ведущей организации на диссертационную работу Измайлова Андрея Александровича «Влияние комбинации рекомбинантных ангиогенных факторов и нейрональной молекулы адгезии на патофизиологические аспекты морфо-функциональных изменений в спинном мозге крысы после моделирования контузионной травмы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете 21.2.066.01 при ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ежегодно в России регистрируются около 8 тысяч случаев инвалидности, полученной в результате спинномозговой травмы. К сожалению, современная медицина располагает только симптоматическими и паллиативными методами лечения, которые не позволяют улучшить качество

жизни пациентов. Очевидно, что для эффективной нейрореабилитации пациентов с повреждением спинного мозга необходима разработка новых технологий лечения. Исследование механизмов посттравматической нейродегенерации и процессов нейрорегенерации спинного мозга является основой для поиска новых патогенетических подходов лечения.

Диссертационная работа Измайлова А.А. посвящена изучению патофизиологических и патоморфологических изменений в спинном мозге у крысы на 30 сутки после моделирования контузионной травмы, а также способам коррекции этих изменений путем доставки в центральную нервную систему одновременно трех рекомбинантных генов, кодирующих сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), ангиогенин (ANG) и нейрональную молекулу клеточной адгезии (NCAM).

СВЯЗЬ С ПЛАНАМИ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОТРАСЛЕЙ НАУКИ И НАРОДНОГО ХОЗЯЙСТВА

Диссертационная работа Измайлова Андрея Александровича выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава РФ и посвящена решению актуальной задачи – комплексному изучению патогенеза и регенерации спинного мозга после контузионной травмы. Изучено влияние интратекальной доставки в центральную нервную систему рекомбинантных генов, кодирующих ангиогенные факторы (*vegfl65* и *ang*) и нейрональную молекулу клеточной адгезии (*ncam1*) на морфо-функциональное восстановление спинного мозга. Следует отметить, что диссертационное исследование также направлено на решение задач в рамках направления №3 (переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов) Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (утверждена Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 «О Стратегии научно-

технологического развития Российской Федерации»). Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (№ 16-15-00010).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ, ВЫВОДОВ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Научная новизна исследования заключается в получении комплексных данных о патогенезе контузионной травмы спинного мозга у крысы, было показано снижение произвольной и вынужденной двигательной активности, объемов движения в суставах задних конечностей, патологические изменения М- и Н-ответов *m. gastrocnemius*, патоморфологические изменения в сером и белом веществе спинного мозга (астроглиоз, демиелинизация, усиление экспрессии белков клеточного стресса и снижение экспрессии синаптических белков).

В ходе исследования автором установлено, что интратекальное введение рекомбинантных генов *vegf*, *ang* и *ncam* в составе аденовирусных векторов или с помощью мононуклеарных клеток крови пуповины человека сдерживает развитие негативных последствий нейротравмы и стимулирует посттравматическое восстановление спинного мозга. Так, на 30 сутки эксперимента показано улучшение двигательной активности, увеличение объема движений в суставах и восстановление электрофизиологических характеристик скелетных мышц задних конечностей, положительное ремоделирование спинного мозга.

Диссертантом получены значимые результаты, свидетельствующие о важности рекомбинантных молекул (VEGF, GDNF и NCAM) в морфо-функциональном восстановлении спинного мозга после нейротравмы, а также о роли молекулы NCAM в адресной миграции генетически-

модифицированных клеток крови пуповины человека в реактивную ткань спинного мозга.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Обзор литературы, дизайн исследования, формулирование цели и задач диссертационной работы, обработка, анализ и интерпретация полученных результатов, подготовка научных публикаций, докладов на научных конференциях по материалам диссертации, разработаны и выполнены лично автором.

НАУЧНАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Комплексное исследование патофизиологических и патоморфологических изменений в спинном мозге после контузионной травмы имеют как фундаментальное значение для экспериментальной патофизиологии, так и прикладное значение для практической медицины. Полученные в ходе работы результаты дополняют и расширяют существующие представления о механизмах нейродегенерации спинного мозга после контузионной травмы.

Результаты о влиянии генного и генно-клеточного препаратов на восстановление спинного мозга после контузионной травмы могут быть использованы в качестве основы для создания нового метода лечения пациентов со спинномозговой травмой. Данный подход может быть использован не только для лечения нейротравм, но и других социально-значимых заболеваний человека, к которым относятся нейродегенеративные заболевания и ишемические инсульты мозга.

Материалы диссертационного исследования теоретически значимы, они могут использоваться в медицинских ВУЗах для преподавания разделов, которые касаются патогенеза травм центральной нервной системы и медицинских биотехнологий.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ И ВНЕДРЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДОВ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Результаты диссертации Измайлова А.А., выводы и положение, выносимое на защиту внедрены в работу научной лаборатории кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава РФ. Данные, полученные в ходе исследования, используются в учебной работе кафедры медицинской биологии и генетики и кафедры общей патологии ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава РФ.

Основные результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы в учебно-методической работе фундаментальных кафедр (биологии, физиологии, гистологии, патофизиологии и патологической анатомии) медицинских ВУЗов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ, ОЦЕНКА ЕЕ СОДЕРЖАНИЯ И ЗАВЕРШЕННОСТЬ

Диссертация Измайлова А.А. выполнена в традиционном стиле, изложена на 168 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, двух глав, посвященных результатам исследования, главы обсуждения, заключения, выводов и библиографического указателя, включающего 263 источника зарубежной и отечественной литературы. Работа написана грамотно, профессиональным научным языком. Диссертация иллюстрирована 36 рисунками и 12 таблицами.

Во введении диссертантом обоснована актуальность темы исследования. Цель, задачи исследования, научная новизна, практическая значимость работы, положение, выносимое на защиту, сформулированы академично и полно отражающие суть диссертационной работы.

Обзор литературы представлен в достаточном объеме и состоит из 8 разделов, соответствующих теме диссертационной работы. В обзоре

приведены последние данные о патогенезе, моделировании и лечении травмы спинного мозга, приведены сведения о способах регенеративной медицины (генная и клеточная терапия) и клинических испытаниях. Также, согласно приведенному списку литературы, диссертантом изучено значительное количество научных публикаций, что свидетельствует о хорошей осведомленности автора об актуальных вопросах патогенеза и патогенетической терапии травмы спинного мозга.

В главе «Материалы и методы» достаточно подробно описаны дизайн исследования, операции на животных, постановка поведенческих тестов, выполнение электрофизиологических и гистологических исследований и методы статистического анализа. Также достаточно подробно изложены получение и применение генного и генно-клеточного препаратов.

Результаты исследования логично разделены на две главы – первая глава посвящена патофизиологическим и патоморфологическим изменениям в спинном мозге крысы после моделирования контузионной травмы, а вторая глава – влиянию доставки рекомбинантных генов, кодирующих молекулы-стимуляторы нейрорегенерации, на посттравматическое восстановление спинного мозга крысы.

В «Обсуждение результатов» диссертантом проанализированы и обобщены полученные данные о патогенезе контузионной травмы спинного мозга у крысы. Особое внимание уделено сравнительному анализу влияния доставки генного или генно-клеточного препаратов на сдерживание развития негативных последствий нейротравмы, а также на стимулирование процессов нейрорегенерации.

Результаты работы были представлены на международных и всероссийских конференциях и достаточно апробированы. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них три статьи в

рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных библиографических базах Scopus и WoS.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Имеются следующие вопросы дискуссионного характера:

1. Как связаны между собой снижение двигательной активности и патоморфологические изменения в спинном мозге крыс с контузионной травмой?
2. Почему для сдерживания нейродегенерации после нейротравмы были выбраны гены *vegf*, *ang* и *pcam*?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеизложенное приводит к заключению, что диссертационная работа Измайлова Андрея Александровича на тему «Влияние комбинации рекомбинантных ангиогенных факторов и нейрональной молекулы адгезии на патофизиологические аспекты морфо-функциональных изменений в спинном мозге крысы после моделирования контузионной травмы», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России Исламова Рустема Робертовича, является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной задачи патологической физиологии — изучению патогенетических механизмов контузионной травмы спинного мозга и разработке методов коррекции посттравматической нейродегенерации и стимулирования нейрорегенерации.

По актуальности темы, объему проведенных исследований, научно-практической значимости и научной новизне работа Измайлова Андрея Александровича полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013

г. (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016, № 748 от 2.08.2016, №650 от 29.05.2017 и №426 от 20.03.2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Диссертация Измайлова А.А. и отзыв ведущей организации был обсужден и одобрен на заседании кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 23 октября 2021 г.).

доктор медицинских наук
(03.03.01. Физиология),
профессор кафедры патофизиологии
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
«23» октября 2021 г.

Ляшев Юрий Дмитриевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Ляшева Юрия Дмитриевича
заверяю

Ученый секретарь ученого совета
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
д.б.н., профессор



Медведева Ольга Анатольевна

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3
Тел: +7 (4712) 588137
e-mail: kurskmed@mail.ru